

Teriflunomid Aubagio®

Informationen für **Patienten**

Stand: Februar 2018



Vorwort	2
Das Medikament	4
Wirkung	6
Nebenwirkungen	11
Einnahme und Therapiekontrolle	14
Häufige Fragen	18
Autoren und Interessenkonflikte	21
Impressum	22

Anhang

Glossar	24
Weitere Informationen	36
Schlüsselpublikationen	36

Das Wesentliche in Kürze

Kleiner Entscheidungsleitfaden	38
Managementmöglichkeiten der schubförmigen Multiplen Sklerose	40
Faktenbox Teriflunomid	41

Teriflunomid

Aubagio®

Informationen für Patienten

Stand: Februar 2018

Vorwort

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

diese Patienteninformation fasst das Wissen zu Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiken einer Therapie mit Teriflunomid bei Multipler Sklerose (MS) zusammen. Die Daten zur Wirksamkeit und zu den Nebenwirkungen beruhen auf den Studien, die zur Zulassung von Teriflunomid für Erwachsene mit schubförmiger MS in Deutschland geführt haben.

Dabei orientiert sich diese Information an den Leitlinien zur Erstellung von Gesundheitsinformationen*. Das bedeutet, sie ist verständlich geschrieben und stützt sich auf den aktuellen Stand der Wissenschaft.

Was ist das Ziel dieser Information?

Die Broschüre soll ein Baustein in Ihrem Entscheidungsprozess über eine MS-Immuntherapie* sein. Dabei gibt es meistens verschiedene Behandlungsalternativen. Das Gespräch mit einem behandelnden Neurologen kann diese Information in keinem Fall ersetzen. Vielmehr kann Ihnen diese Broschüre dabei helfen, sich auf ein Arztgespräch vorzubereiten, in dem eine Entscheidung über eine Therapie getroffen wird.

Wie ist das Handbuch aufgebaut?

Im Hauptteil der Broschüre finden Sie Angaben zur Wirkweise, zur Einnahme und zu notwendigen Kontrolluntersuchungen sowie Daten zur Wirksamkeit des Medikaments und zu den Nebenwirkungen ausführlich dargestellt. Es folgt der Anhang mit Hintergrundinformationen und einem Glossar der wichtigsten Begriffe. Ein kleiner Entscheidungsleitfaden mit einer Übersicht über alle zugelassenen Medikamente sowie eine Faktenbox, die alle Schlüsselinformationen aus den Studien auf einer Seite zusammenfasst, befinden sich auf den letzten Seiten dieser Broschüre.

Zum besseren Verständnis haben wir folgende Erläuterungen zum Text bereitgestellt:

- ▶ **Fußnoten** = hochgestellte Ziffern wie ¹
Wichtige Begriffe, wie Fachausdrücke, werden mit Fußnoten (hochgestellte Ziffern) erklärt.

Zum Beispiel: Gesichtsrötung (Flush¹)

- ▶ **Glossarverweise** = hochgestelltes Sternchen wie *
- Wenn es ergänzende oder weiterführende Informationen gibt, sind diese mit einem hochgestellten Sternchen gekennzeichnet. Im alphabetisch sortierten Glossar werden diese erläutert.

Zum Beispiel: Laut der Metaanalyse*

Wenn dies das erste Patientenhandbuch ist, das Sie zur Hand nehmen, kann es hilfreich sein, zuerst im Glossar den Abschnitt „Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten“ (Seite 24) zu lesen.

Das Medikament

Teriflunomid (Aubagio®) - kurzgefasst

Teriflunomid (Aubagio®) ist zugelassen für Erwachsene mit schubförmiger MS. Es wird als Tablette in einer Dosierung von 14 mg 1 x täglich eingenommen. Bei einem Teil der Patienten reduziert Teriflunomid die Schubrate und hält die Zunahme der Behinderung* auf.

An wichtigen Nebenwirkungen treten bei einem Teil der Patienten auf: Leberwerterhöhungen, Übelkeit und Durchfall, vorübergehender Haar- ausfall, Verminderung von weißen Blutkörperchen und eine leichte Blut- druckerhöhung. Zur Überwachung sollten im ersten halben Jahr der Therapie alle 14 Tage die Leberwerte* bestimmt werden, danach alle 2 Monate. Das Blutbild muss während der gesamten Therapie alle 2 Monate kontrolliert werden.

Ohne besondere Maßnahmen ist Teriflunomid noch 8 Monate bis 2 Jahre nach Therapieende im Blut nachweisbar, kann durch die Gabe von Colesty- ramin oder Aktivkohle jedoch in wenigen Tagen aus dem Körper entfernt werden.

Was ist Teriflunomid?

Teriflunomid gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die sowohl in der Natur (z. B. im Fliegenpilz) als auch als Grundlage entzündungshemmender Medikamente vorkommen. Es ist zudem ein biologisch aktives Stoffwech- selprodukt von Leflunomid, einem Medikament, das in der Rheumatologie seit fast 20 Jahren häufig zur Behandlung von entzündlichen Gelenk- erkrankungen eingesetzt wird.

Wie wirkt Teriflunomid?

Teriflunomid gehört zu den sogenannten Immuntherapien* der MS. Sie wurden unter der Vorstellung entwickelt, dass es sich bei der MS vor allem um eine Erkrankung des Immunsystems handelt. Generell zielen diese darauf ab, die Immunreaktionen teilweise zu unterdrücken. Teriflunomid hemmt ein Enzym*, welches im Zellstoffwechsel aktiver und schnell wachsender weißer Blutkörperchen (Leukozyten*) notwendig ist. Besonders stark wachstumshemmend wirkt es auf zwei Untergruppen der weißen Blutkörperchen, die T- und B-Lymphozyten*. Das Medikament zerstört dabei aber weder Zellen noch beschädigt es deren Erbinformation. Andere Zellen werden dagegen von Teriflunomid wenig oder gar nicht in ihrem Stoffwechsel beeinträchtigt.

Für wen ist Teriflunomid zugelassen?

Teriflunomid ist seit 2013 von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose zugelassen.

Wie wird Teriflunomid eingenommen?

Teriflunomid wird 1 x täglich unabhängig von den Mahlzeiten und der Tageszeit als Tablette eingenommen. Zugelassen ist eine Dosis von 1 x 14 mg.

Wirkung

Wie wirksam ist Teriflunomid bei schubförmiger MS?

Die Wirkung von Teriflunomid auf die Schubrate und die Zunahme der Behinderung* wurde in zwei Zulassungsstudien* (TEMSO¹ und TOWER²) geprüft und die Ergebnisse wurden 2011 bzw. 2014 veröffentlicht. Insgesamt wurden 2.257 Patienten mit schubförmiger MS über einen Zeitraum von ca. 2 Jahren entweder mit Placebo oder Teriflunomid untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit mindestens 2 Schüben in den letzten 2 Jahren oder mindestens 1 Schub im Jahr vor Studienbeginn. Im Folgenden stellen wir die Ergebnisse einer zusammenfassenden Analyse (Metaanalyse*) der europäischen Zulassungsbehörden beider Studien dar. Zu Magnetresonanztomographie-Untersuchungen (MRT*) liegen nur Daten aus der TEMSO-Studie vor, da in TOWER keine MRT-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die zusammenfassende Analyse der Daten zu Nebenwirkungen wurde von den Autoren selbst durchgeführt.

Im Glossar finden Sie unter „Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten“ (Seite 24) eine allgemeine Einführung in die Thematik, welche Ihnen helfen kann, die nachfolgenden Informationen zur Wirkung von Teriflunomid besser zu verstehen.

1. Wirkung auf die Schubfreiheit

Die Grafik 1 zeigt, wie viele Patienten nach 2 Jahren Therapie mit Teriflunomid oder Einnahme von Placebos noch schubfrei waren. Daraus kann man den absoluten Nutzen (absolute Risikoreduktion*) und den relativen Nutzen (relative Risikoreduktion*) berechnen.

¹ Temso: Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMSO) Trial. *Zulassungsstudie* mit Placebo als Vergleich.*

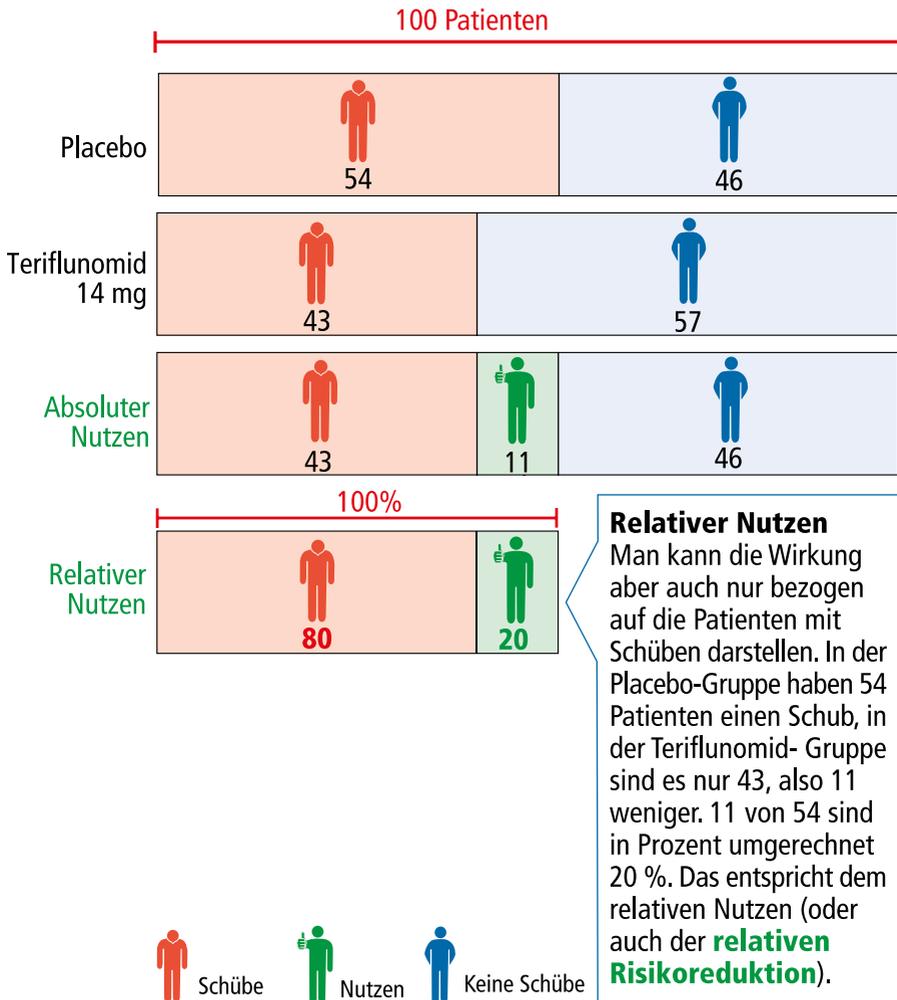
² Tower: Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo controlled phase 3 trial. *Zulassungsstudie* mit Placebo als Vergleich.*

Grafik 1: Wirkung auf die Schubfreiheit

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.

Absoluter Nutzen

Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl der Patienten mit Schüben in der Teriflunomid-Gruppe (43) von denen in der Placebo-Gruppe (54) abzieht. Tatsächlich profitieren 54 - 43, also 11 von 100 Patienten von der Therapie. Das entspricht dem absoluten Nutzen (oder auch der **absoluten Risikoreduktion**).



2. Wirkung auf die Anzahl der Schübe pro Jahr

Die jährliche Schubrate zeigt, wie viele Schübe durchschnittlich pro Jahr pro Patient auftraten. Sie lag in der Placebo-Gruppe bei 0,53 Schüben gegenüber 0,35 in der Teriflunomid-Gruppe.

Etwas verständlicher ausgedrückt: Die Patienten in der Placebo-Gruppe haben im Durchschnitt alle 2 Jahre einen Schub, die Patienten in der Teriflunomid-Gruppe nur alle 3 Jahre.

3. Wirkung auf die Behinderung

Die Zunahme der Behinderung* wurde in den Zulassungsstudien* mit Hilfe des EDSS* gemessen, einer Behinderungsskala von 0 bis 10 (wobei 0 keiner Behinderung entspricht). Grafik 2 zeigt, wie viele Patienten nach 2 Jahren Therapie mit Teriflunomid oder Einnahme von Placebos keine Zunahme der Behinderung hatten. Dargestellt sind wieder der absolute Nutzen (absolute Risikoreduktion*) und der relative Nutzen (relative Risikoreduktion*).

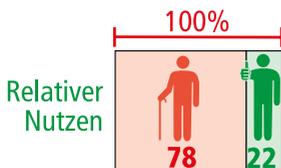
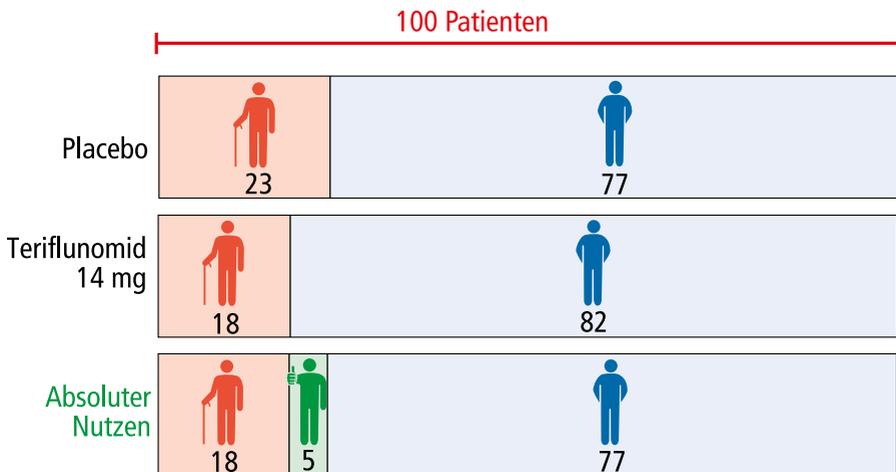
Im Glossar sind auch einige Angaben zum Nutzen von Medikamenten bei anderen Erkrankungen zu finden, damit Sie einen Eindruck bekommen, wie groß die Therapieeffekte bei MS im Vergleich zu anderen Therapien sind (unter „Therapieeffekte“, Seite 33).

Grafik 2: Wirkung auf die Behinderung

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.

Absoluter Nutzen

Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl der Patienten mit einer Zunahme der Behinderung in der Teriflunomid-Gruppe (18) von denen in der Placebo-Gruppe (23) abzieht. Tatsächlich profitieren 23 - 18, also 5 von 100 Patienten von der Therapie. Das entspricht dem absoluten Nutzen (oder auch der **absoluten Risikoreduktion**).



Relativer Nutzen

Man kann die Wirkung aber auch nur bezogen auf die Patienten mit einer Zunahme der Behinderung darstellen. In der Placebo-Gruppe haben 23 Patienten eine Zunahme der Behinderung, in der Teriflunomid-Gruppe sind es nur 18, also 5 weniger. 5 von 23 sind in Prozent umgerechnet 22 %. Das entspricht dem relativen Nutzen (oder auch der **relativen Risikoreduktion**).



Zunahme der Behinderung



Nutzen



Keine Zunahme der Behinderung

4. Wirkung auf die MRT in zwei Jahren

In der MRT* treten Kontrastmittelanreicherungen^{3*} und so genannte T2-Herde^{4*} auf, die als Ausdruck der Entzündung bei MS betrachtet werden. Dabei können Herde größer werden oder ganz neu auftreten.

In der TEMSO-Studie wurde nicht die Anzahl der T2-Herde berichtet, sondern die Veränderung des Volumens. Das heißt, es wurde berechnet, wie viel Raum die T2-Herde einnehmen. Dies wird in Millilitern (ml) angegeben. Hier zeigte sich in der Placebo-Gruppe innerhalb von 2 Jahren eine Zunahme des T2-Volumens von 1,67 ml gegenüber einer Zunahme von 0,39 ml in der Teriflunomid-Gruppe.

Im Glossar finden Sie Daten zu dem Anteil der Patienten, bei denen es über 2 Jahre keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität gab („NEDA – no evidence of disease activity“, Seite 30).

³ Kontrastmittelanreicherung: Kontrastmittel kann bei einer MRT-Untersuchung gespritzt werden und lagert sich bei verschiedenen Krankheiten im Gehirn, vor allem bei Entzündungen, im Gewebe ein.

⁴ T2-Herde: In der so genannten T2-MRT-Sequenz sind frische und alte Entzündungsherde (Läsionen) gleichermaßen als helle Flecken im Gehirn oder Rückenmark sichtbar.

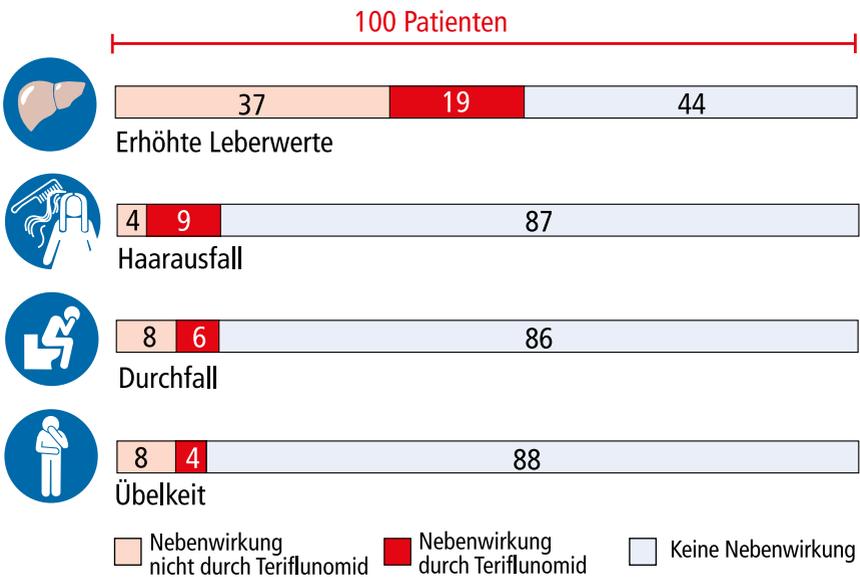
Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen hat Teriflunomid?

Laut der Metaanalyse* hatten 645 (88 %) der Patienten in der Teriflunomid-Gruppe Nebenwirkungen und 635 (85 %) der Patienten in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant*. Bei 97 (13 %) Patienten in der Placebo-Gruppe und 53 (7 %) in der Teriflunomid-Gruppe führten die Nebenwirkungen zum Abbruch der Behandlung. Dieser Unterschied war signifikant.

Grafik 3: Nebenwirkungen

Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse auf 100 Patienten bezogen.



Grundsätzlich ist wichtig zu wissen, dass Nebenwirkungen in Studien nicht nur bei den Patienten auftreten, die ein neues Medikament erhalten, sondern auch in der Studiengruppe mit einem bekannten Medikament oder Placebo (siehe Glossar „Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten“, Seite 24).

Die genaue Verteilung von Nebenwirkungen in Placebo-Gruppe und Teriflunomid-Gruppe können Sie in der Faktenbox auf Seite 41 nachsehen.

Eine verringerte **Haardichte / Haarausfall** trat am häufigsten innerhalb der ersten 6 Therapiemonate auf. In der Regel besserte sich die Haardichte im Verlauf der Therapie wieder.

Darüber hinaus gab es einige Nebenwirkungen, die nur in einer der beiden Studien berichtet wurden. In der TOWER-Studie traten signifikant* häufiger Erniedrigungen der Leukozytenzahlen* (Placebo-Gruppe 7 %, Teriflunomid-Gruppe: 17 %) und Lymphozytenzahlen* (Placebo-Gruppe 7 %, Teriflunomid-Gruppe: 17 %) auf.

Zusätzlich zeigte sich eine Teriflunomid-bedingte Erhöhung des **Blutdrucks** bei 3 von 100 Patienten (5 % Teriflunomid und 2 % Placebo). In der TEMSO-Studie traten signifikant häufiger Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts auf (Placebo-Gruppe <0,5 % und Teriflunomid-Gruppe 2 %).

Schwere Nebenwirkungen und Todesfälle

Durch Teriflunomid bedingte schwere Nebenwirkungen und Todesfälle traten in den Studien nicht gehäuft auf. In der TOWER-Studie kam es zu 4 Todesfällen. Es gab 1 Todesfall in der Placebo-Gruppe wegen eines Atemwegsinfekts, 1 Todesfall in der Teriflunomid 7 mg-Gruppe wegen eines Autounfalls sowie 1 Tod durch Suizid und 1 Tod durch Sepsis* in der Teriflunomid 14 mg-Gruppe.

Krebserkrankungen

In der Placebo-Gruppe traten ein Brustkrebs, ein Schilddrüsenkrebs und ein Gebärmutterhalskrebs auf. Unter Teriflunomid wurde ein Fall eines Gebärmutterhalskrebses im Frühstadium dokumentiert. In der TOWER-Studie trat in der Teriflunomid-Gruppe ein Schilddrüsenkrebs auf. Insgesamt traten Krebserkrankungen bei Teriflunomid-Einnahme also nicht gehäuft auf. Dennoch ist zu beachten, dass alle Medikamente, die das Immunsystem beeinflussen, das Krebsrisiko erhöhen können. Dies kann aber nur in Langzeitstudien geklärt werden.

Infektionen

Infekte traten bei der Therapie mit Teriflunomid nicht gehäuft auf. Dennoch ist zu beachten, dass alle Medikamente, die das Immunsystem beeinflussen, das Infektionsrisiko erhöhen können. Auch dies kann nur in Langzeitstudien geklärt werden.

Welche neuen Nebenwirkungen wurden nach Abschluss der Zulassungsstudien berichtet?

2017 kam es nach 3-monatiger Teriflunomid-Therapie und vorheriger Natalizumab-Therapie bei einem Patienten zum Verdacht auf eine Virus-erkrankung des Gehirns, die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). Die Diagnose wurde bisher nicht bestätigt. PML tritt nur bei Menschen mit geschwächter Abwehr auf und kann zu schweren Behinderungen führen oder sogar tödlich sein.

Einnahme und Therapiekontrolle

Wann sollte Teriflunomid nicht eingenommen werden?

Teriflunomid sollte nicht eingenommen werden bei

- ▶ einer schweren Leberfunktionsstörung sowie akuter Leberentzündung (Hepatitis) oder einem schweren Eiweißmangel (Hypoproteinämie).
- ▶ einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff.
- ▶ Infektionen wie HIV, Hepatitis B oder C oder Tuberkulose.
- ▶ einer Immunschwäche.
- ▶ einer schweren dialysepflichtigen Einschränkung der Nierenfunktion.
- ▶ einer schweren Erkrankung der Haut (Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme oder toxische epidermale Nekrolyse).
- ▶ Schwangerschaft oder Stillzeit.

Worauf ist bei Therapiebeginn zu achten?

Weil Teriflunomid das Immunsystem hemmt, sollten vor Therapiebeginn alle Standardimpfungen durchgeführt werden, die die STIKO (Ständige Impfkommission) für Menschen empfiehlt, deren Immunsystem teilweise blockiert werden soll.

Bei Patienten, die bereits eine Therapie erhalten haben, die das Immunsystem beeinflusst oder hemmt, müssen Sicherheitsabstände* eingehalten werden. Diese richten sich nach der Wirkdauer der Medikamente. Eine Kurzzeitbehandlung mit Kortikosteroiden (Kortison), z. B. zur Schubtherapie, ist auch während der Behandlung möglich.

Was muss bei der Therapie kontrolliert werden?

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) empfiehlt:

Grafik 4: Therapiekontrolle

Vor Therapiebeginn zwingend

 Großes Blutbild	 Leberwerte	 Nierenwerte
 Infektionssuche	 Pankreaswerte	 Schwangerschaft
 MRT	 Blutdruckwerte	

Vor Therapiebeginn wünschenswert

 Hepatitis B	 Hepatitis C	 HI-Virus
---	---	--

Während der ersten 6 Monate der Therapie zwingend

alle 2 Wochen

alle 2 Monate

 Leberwerte	 Großes Blutbild
---	--

Nach dem 6. Monat zwingend

alle 2 Monate

alle 3 Monate

alle 6 Monate

 Leberwerte	 Großes Blutbild	 Blutdruckwerte
--	---	--

Jährlich wünschenswert

 MRT

- ▶ Patienten, deren Lymphozytenzahlen* während der Teriflunomid-Behandlung unter einen Grenzwert von 200 Zellen/ μ l sinken, müssen die Therapie beenden.
- ▶ In den ersten 6 Monaten der Teriflunomid-Einnahme müssen die Leberwerte* alle 2 Wochen bestimmt werden. Waren diese unauffällig, können die Kontrollen ab dem 6. Monat alle 2 Monate erfolgen. Für den gesamten Zeitraum der Therapie gilt, dass bei einem leichten Anstieg der Leberenzymwerte bis auf maximal das 2-fache des oberen Normwertes eine nächste Kontrolle in 2 Wochen erfolgen muss, bei einem Anstieg über das 2-fache des oberen Normwertes müssen die Werte mindestens 1 x wöchentlich kontrolliert werden. Liegt der Wert für die Leberenzyme wiederholt über dem 3-fachen des oberen Normwertes, muss Teriflunomid abgesetzt werden.

Kontrolle des Blutdrucks

Während der Einnahme von Teriflunomid sollte mindestens halbjährlich der Blutdruck kontrolliert werden, unabhängig davon, ob ein Bluthochdruck (Hypertonie) bekannt und / oder sogar behandelt ist. Abhängig von den Messwerten wird der Beginn oder eine Anpassung der Behandlung des Bluthochdrucks empfohlen.

Wechselwirkungen

Teriflunomid wird über Enzyme* abgebaut, die auch für die Entgiftung anderer Medikamente und Hormone von relevanter Bedeutung sind. Dadurch besteht die Möglichkeit einer Wechselwirkung* mit der Gefahr einer Konzentrationsänderung bestimmter Medikamente.

Wie lange wird behandelt?

Teriflunomid wird als Dauertherapie eingesetzt. Nutzen und Risiko der Einnahme müssen laufend überprüft werden. Ein Abschätzen des Nutzens ist oft frühestens nach einem Jahr möglich. Als Hinweise für eine Wirksamkeit werden allgemeine Schubfreiheit und das Fehlen neuer Herde in der MRT* angesehen. Deshalb empfiehlt das KKNMS eine Ausgangs-MRT und anschließend jährlich eine MRT, um Nutzen und auch mögliche Risiken abzuschätzen.

Häufige Fragen

Schwangerschaft und Stillzeit

Teriflunomid darf in Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden, da in Tierversuchen eine schädigende Wirkung auf den Embryo gezeigt wurde.

Bis 2014 sind während der Einnahme von Teriflunomid insgesamt 89 Schwangerschaften aus dem klinischen Studienprogramm und dessen Verlängerungsstudien bekannt geworden. Davon traten 70 Schwangerschaften bei Frauen auf, die Teriflunomid selbst eingenommen hatten und 19 bei Partnerinnen von Teriflunomid-Patienten. 42 Kinder kamen gesund zur Welt (26 von Patientinnen, die Teriflunomid eingenommen hatten, 16 von Partnerinnen von Männern, die Teriflunomid einnehmen). In 31 Fällen entschieden sich die Frauen für einen Schwangerschaftsabbruch, allerdings in keinem Fall aufgrund des Nachweises einer Fehlbildung oder eines Defekts. In 14 Fällen kam es zu einem spontanen Abort. In 2 Fällen war der Ausgang der Schwangerschaft unbekannt, 1 Fall davon aufgrund von noch andauernder Schwangerschaft.

Bei Kinderwunsch sollte das Arzneimittel abgesetzt werden und es ist zu empfehlen, den Wirkstoff mittels Colestyramin oder Aktivkohle rasch auszuwaschen. Es muss eine wirksame Empfängnisverhütung auch nach Absetzen von Teriflunomid erfolgen, bis die Blutkonzentration von Teriflunomid unter einem gewissen Grenzwert liegt. Erst ab einer Konzentration unter 0,02 mg/l kann die Patientin versuchen, schwanger zu werden. Im Fall einer unerwarteten Schwangerschaft unter Teriflunomid-Einnahme wird eine schnelle Auswaschung von Teriflunomid (s. unten) nachdrücklich empfohlen. Es besteht kein zwingender Anlass für einen Schwangerschaftsabbruch. Da bekannt ist, dass Teriflunomid in die Muttermilch übergeht, sollte es in der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Impfungen

Bisher sind keine negativen Effekte auf Impferfolge bekannt. Einige Daten sprechen dafür, dass Standardimpfungen unter Teriflunomid wirksam bleiben (z. B. Grippeimpfung). Sogenannte Lebendimpfstoffe, bei denen lebendige, aber unschädlich gemachte Erreger verwendet werden, müssen möglichst vermieden werden. Teriflunomid-Patienten haben möglicherweise keine ausreichende Abwehr und könnten durch die eigentlich harmlosen Impferreger krank werden.

Infektionen

Grundsätzlich muss Teriflunomid beim Auftreten üblicher Infekte nicht abgesetzt werden. Bei schweren oder gehäuften Infekten muss im Einzelfall jedoch ein Absetzen und ggf. eine rasche Auswaschung erwogen werden.

Rasche Auswaschung von Teriflunomid

Grundsätzlich bestehen 2 Möglichkeiten, Teriflunomid schnell aus dem Körper zu entfernen:

- ▶ Möglichkeit 1: Einnahme von 8 g Colestyramin 3 x täglich (alle 8 Stunden) für insgesamt 11 Tage. Aus Verträglichkeitsgründen kann die Colestyramindosis auf 4 g, 3x täglich verringert werden.

- ▶ Möglichkeit 2: Einnahme von 50 g Aktivkohle 2 x täglich (alle 12 Stunden) für insgesamt 11 Tage.

Dabei muss das Auswaschen nicht zwingend an aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt werden. Ggf. kann zur Überprüfung der erfolgreichen Entfernung eine Bestimmung von Teriflunomid im Blut erfolgen.

Welche Alternativen bestehen zu Teriflunomid?

Teriflunomid ist nur eine von verschiedenen zugelassenen MS-Therapien. Eine Übersicht finden Sie am Ende der Broschüre auf Seite 40. Eine weitere Möglichkeit ist auch, (noch) keine Immuntherapie* durchzuführen. Ohne Therapie folgt die MS dem natürlichen Verlauf. Wie dieser aussieht, kann man aus den Daten der Placebo-Gruppe in der Zulassungsstudie* abschätzen: Über 2 Jahre blieben in der Placebo-Gruppe 46 von 100 Patienten schubfrei und 73 von 100 ohne Zunahme der Behinderung*.

Im Kleinen Entscheidungsleitfaden finden Sie einige Fragen, die helfen können, gemeinsam mit Ihrem behandelnden Arzt zu entscheiden, welcher Weg für Sie der richtige ist (Seite 38).

Autoren und Interessenkonflikte

Wer hat das Handbuch erstellt?

Dieses Patientenhandbuch wurde unter der Federführung folgender Autoren erstellt:

- ▶ **Prof. Dr. Christoph Heesen und seine Mitarbeiter**
Anne Rahn, Insa Schiffmann und Klarissa Stürner
INIMS, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- ▶ **Prof. Dr. Uwe K. Zettl**
Sektion Neuroimmunologie, Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Universitätsmedizin Rostock

Die vorliegenden Informationen sind mit dem Vorstand des **Krankheits-bezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)** und den Autoren des Qualitätshandbuchs für Ärzte des KKNMS sowie mit dem Vorstand des Ärztlichen Beirats der **Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e.V.** und den Betroffenenvertretern Edeltraud Faßhauer und Jutta Scheiderbauer sowie Vertretern des **Bundesbeirats MS-Erkrankter** der DMSG abgestimmt.

Die Firma Sanofi Genzyme hatte Gelegenheit das Handbuch zu kommentieren.

Gibt es Interessenkonflikte der Autoren?

Uwe K. Zettl erhielt Forschungsunterstützung und / oder Honorare für Vorträge von Almirall, Bayer, Biogen, Merck, Novartis, Roche , Sanofi Genzyme und Teva.

Christoph Heesen erhielt Forschungsförderungen sowie Honorare für Vorträge von Biogen, Merck, Novartis, Roche, Sanofi Genzyme und Teva.

Impressum

1. Auflage März 2018

Stand der Empfehlung: 20.02.2018 (Gültig bis: 20.02.2020)

Herausgeber:

Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e. V.
Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) e. V.

Redaktion: Geschäftsstelle des KKNMS

Layout: www.dietrabanten.de

Grafiken: www.idm-didaktik.com

Druck: www.walchdruck.de

Wichtiger Hinweis:

Die Informationen basieren auf dem Wissensstand und der Datenlage vom März 2018. Die Autoren haben die Inhalte mit größter Sorgfalt erarbeitet. Änderungen und Abweichungen sind in Abhängigkeit von der Entwicklung der weiteren Datenlage bzw. bei Entscheidungsänderungen der Behörden möglich. Für eventuell auftretende Druckfehler übernehmen die Herausgeber keine Gewähr. Die Anwender sind daher darauf hingewiesen, dass jede Applikation oder Dosierung in ihrer eigenen Verantwortung liegt. Sie sind angehalten, alle hier getroffenen Angaben anhand der Beipackzettel der verwendeten Präparate zu überprüfen. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

Gefördert von:

BARMER

Für Auswahl, Erarbeitung und Zusammenstellung sämtlicher Inhalte sind DMSG, Bundesverband e. V. und KKNMS verantwortlich. Dieses Handbuch wird im Rahmen der Selbsthilfeförderung nach § 20 h Sozialgesetzbuch V durch die BARMER finanziert. Gewährleistungs- oder Leistungsansprüche gegenüber den Krankenkassen können daraus nicht erwachsen.

Glossar

A ▶ Allgemeines zu Wirkungen und Nebenwirkungen von MS-Medikamenten:

a) Wirkungen

Die Wirksamkeit von Medikamenten wird in Zulassungsstudien ermittelt. Der Behandlungseffekt wird bestimmt, indem man die Ergebnisse (z. B. die Anzahl der Schübe oder die Zunahme der Behinderung* unter der Therapie) der Patienten, die das Studienmedikament erhalten, zum Beispiel mit denen einer Placebo-Gruppe vergleicht. Placebo ist dabei ein Scheinmedikament. Die Patienten, die an der Studie teilnehmen, wissen nicht, ob sie das Medikament oder das Placebo bekommen. Echte Wirkungen und Nebenwirkungen eines Medikaments sind nur die, die im Vergleich zu der Placebo-Gruppe *häufiger* auftreten. Bei neueren MS-Therapiestudien wird ein neues Medikament meist mit einem alten MS-Medikament und nicht mit einem Placebo verglichen.

Die MS verläuft auch ohne Therapie bei einem Teil der Patienten (ca. 70 %) über einen Zeitraum von 2 – 3 Jahren stabil, d. h. die Patienten haben keine Zunahme der Behinderung*. Um überhaupt einen Behandlungseffekt gegenüber der Placebo-Gruppe nachzuweisen, müssen an den Zulassungsstudien meist mehr als 500 Patienten teilnehmen. Außerdem fallen die Therapieeffekte* meist nicht sehr groß aus. Sie könnten eventuell größer werden, wenn die Medikamente länger als 2 Jahre eingenommen werden. Denn mit zunehmender Dauer der Erkrankung nimmt auch die Zahl der ohne Therapie stabilen Patienten ab. Da die Zulassungsstudien für MS-Medikamente jedoch üblicherweise auf 2 Jahre begrenzt sind, liegen hierzu keine aussagekräftigen Daten vor. Langfristige Effekte – vor allem zu Nebenwirkungen und

deren Kontrolle – werden in weiterführenden Studien untersucht. Da hier meist alle Patienten mit dem neuen Medikament behandelt werden und auch ein Teil der Patienten aus der Zulassungsstudie nicht mehr weiter mitmacht, ist die Aussagekraft dieser Studien sehr begrenzt.

Studienergebnisse können berichtet werden, indem die Senkung des Risikos (z. B. für Schübe oder Fortschreiten der Behinderung*) durch das Medikament dargestellt wird. Dies bezeichnet man als Risiko-reduktion*.

b) Nebenwirkungen

Grundsätzlich spricht man in Studien nicht von Nebenwirkungen, sondern von „unerwünschten Ereignissen“, weil man den Zusammenhang zum Medikament nicht sicher kennt. Ein gutes Beispiel sind die seltenen Krebserkrankungen.

In Studien werden grundsätzlich alle Arten von Nebenwirkungen erfasst, weil man im Vorhinein nicht sagen kann, ob es sich um durch ein Medikament bedingte Nebenwirkungen handelt oder zufällige Ereignisse, die auch ohne Therapie aufgetreten wären.

Auch bei Placebo-Gabe treten solche Nebenwirkungen auf, denn schon der Glaube daran, ein Medikament zu erhalten, kann sowohl Wirkungen, als auch Nebenwirkungen hervorrufen. Bei den Nebenwirkungen spricht man dann von einem Nocebo-Effekt.

Bei Studien, die 2 Medikamente vergleichen, kann die Häufigkeit typischer Nebenwirkungen für jede der Substanzen ermittelt werden. Nebenwirkungen, die bei allen Studiensubstanzen auftreten, können in der Häufigkeit nicht gut abgeschätzt werden, weil es keine Kontrollgruppe ohne Therapie gibt.

In diesen Patientenhandbüchern werden vor allem die Nebenwirkungen berichtet, die bei einem Medikament häufiger auftraten als bei Placebo. Darüber hinaus gibt es aber seltene schwere Nebenwirkungen, die bedeutsam sein können, obwohl sie nicht statistisch signifikant* häufiger oder erst nach der Zulassung gehäuft auftreten. Manchmal führen solche seltenen, aber schweren Nebenwirkungen dazu, dass ein Medikament nicht zugelassen oder wieder vom Markt genommen wird.

B ▶ Behinderung: s. EDSS

E ▶ EDSS (Expanded Disability Status Scale):

Der EDSS ist die Skala, die bei MS den Grad der Behinderung anzeigt. Seine Werte liegen zwischen 0 (keine Behinderung) und 10 (Tod durch MS). Er wird bestimmt, indem für verschiedene Einschränkungen (z. B. Gefühls-, Seh- oder Blasenstörungen) durch einen Arzt Punkte vergeben werden. Ab einem Wert von 4.0 richtet sich die Skala sehr stark nach der Gehstrecke des Patienten. Wie gut andere Funktionen (z. B. Sehen, Stimmung oder Gehirnleistung) sind, macht dann kaum einen Unterschied. Nicht immer bildet der EDSS deshalb ab, wie gut oder schlecht es einem Patienten wirklich geht. Er ist eine arztbasierte Behinderungsbeurteilung und keine patientenbasierte Behinderungsmessung.

▶ Enzym:

Eiweiß, das bestimmte chemische Reaktionen beschleunigt.

I ▶ Immuntherapie:

Das Konzept Immuntherapie wurde unter der Vorstellung entwickelt, dass es sich bei der MS vor allem um eine Erkrankung des Immunsystems handelt. Die Immuntherapie zielt darauf ab, Immunreaktionen teilweise zu unterdrücken und so das Fortschreiten der MS zu verhindern. Eine Therapie soll vor neuen Schüben und der Zunahme der Behinderung* schützen.

Unter dem Ansatz, dass man eine Therapie mit einem mäßig wirksamen aber auch risikoärmeren Medikament anfängt und nur bei „Nicht-Ansprechen“ zu einem stärkeren Medikament übergeht, entstand ein zweistufiges Behandlungskonzept mit einer Unterteilung in Therapien für milde / moderate Verläufe und für hochaktive MS. Die Übersicht „Managementmöglichkeiten der schubförmigen Multiplen Sklerose“ (S. 37) gibt Ihnen einen Überblick über die zugelassenen Immuntherapien.

K ▶ Klinisch isoliertes Syndrom (KIS):

Als KIS bezeichnet man die ersten Beschwerden, die auf eine MS hindeuten, also einen ersten Schub. Zusatzuntersuchungen liegen noch nicht vor oder die Ergebnisse lassen noch keine sichere MS-Diagnose zu.

Bei einigen MS-Therapien gibt es Studien zur Therapie ab dem Auftreten der ersten Beschwerden. In diesen Studien wird vor allem die Zeit bis zum Auftreten eines 2. Schubs untersucht. Im Fall von Teriflunomid wurde das Medikament in der sogenannten TOPIC-Studie bei Patienten mit einem KIS über 2 Jahre mit Placebo verglichen. Dabei hatten in der Placebo-Gruppe 28 % gegenüber 18 % in der Teriflunomid-Gruppe ein zweites Schubereignis im Beobachtungszeitraum. Somit profitierten 10 von 100 Patienten mit einem KIS von der Therapie.

▶ **Kontrastmittel / Kontrastmittelanreicherung:**

Mit Kontrastmittel können Störungen der so genannten Blut-Hirn-Schranke nachgewiesen werden. Man geht davon aus, dass so aktive Entzündungsherde im Gehirn dargestellt werden können. Grundsätzlich ist das Gehirn durch die Blut-Hirn-Schranke vor Bestandteilen aus dem Blut, wie Bakterien, geschützt. Bei MS ist diese Barriere teilweise durchlässig, so dass Blutbestandteile einer gewissen Größe ins Hirngewebe eindringen können. Kontrastmittel enthält Partikel dieser Größe. Wenn MS-Läsionen Kontrastmittel aufnehmen, die Blut-Hirn-Schranke also gestört ist, spricht man von einem „aktiven“ Herd. Wahrscheinlich ist dies Zeichen einer aktiven Entzündungsreaktion.

L ▶ **Leberwerte:**

Hier sind vor allem die Blutspiegel so genannter Transaminasen ALAT (auch ALT) und ASAT (auch AST) sowie die so genannte Gamma-GT (GT) gemeint. Sie geben Aufschluss über einen möglichen Leberzellschaden.

▶ **Leitlinie:**

Eine Leitlinie ist eine Behandlungsrichtlinie von medizinischen Fachgesellschaften.

Die „Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation“ gibt Empfehlungen für die Erstellung von Informationsmaterialien für Patienten vor. Dazu gehört, dass zu allen Fragen, die beantwortet werden, die gesamte wissenschaftliche Literatur systematisch gesichtet wird und die Ergebnisse patientenverständlich aufbereitet werden. Das ist viel Arbeit und wird oft nicht ordentlich durchgeführt. Auch die Patientehandbücher für MS genügen diesen Kriterien nur teilweise.

Die „Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation“ wurde von einer Arbeitsgruppe der Fachrichtung Gesundheit der Universität Hamburg entwickelt und vom „Netzwerk Evidenzbasierte Medizin“ herausgegeben. Verschiedene Fachgesellschaften waren an der

Entwicklung beteiligt, wie die „Arbeitsgemeinschaft für Leitlinien in der Medizin“ und das „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)“. Die Leitlinie findet sich hier:

www.leitlinie-gesundheitsinformation.de

► **Leukozyten und Lymphozyten:**

Als Leukozyten werden die weißen Blutzellen bezeichnet. Sie finden sich im Blut in einer Menge von ca. 3.000 – 10.000 Zellen pro Mikroliter (= μl) und sind hauptsächlich für die Abwehr von bakteriellen Erregern zuständig. Unterhalb von 2.000 Zellen/ μl steigt das Risiko von Infekten, unterhalb von 1.000 Zellen/ μl muss eine schützende stationäre Behandlung erfolgen.

Lymphozyten sind eine Untergruppe der Leukozyten und vor allem für die Abwehr von Viren verantwortlich. Sie finden sich im Blut in einer Menge von 1.000 – 3.000 Zellen/ μl . Unterhalb von 1.000 Zellen/ μl , sicher unterhalb von 500 Zellen/ μl steigt das Risiko von Infekten. Eine genaue Grenze kann nicht angegeben werden.

M ► **MRT bei MS (Kontrastmittelanreicherungen, T1- und T2-Sequenz):**

Die MRT (oder Kernspintomographie / Kernspin oder Magnetresonanztomographie) zeigt bei MS verschiedene Arten von Herden und Veränderungen des Hirnvolumens, die als Zeichen der Entzündungsaktivität und auch als Abbau von Hirngewebe angesehen werden. Zwei verschiedenartige MRT-Bilder, die Sequenzen genannt werden, kommen dabei häufig zum Einsatz:

1. In der T2-Sequenz sind frische und alte Entzündungsherde (Läsionen) gleichermaßen als helle Flecken im Gehirn oder Rückenmark sichtbar.
 2. In der T1-Sequenz sind Entzündungsherde grau oder schwarz. Um nur frische Entzündungen anzuzeigen, kann ein Kontrastmittel über die Vene gespritzt werden. Es lagert sich nur in aktiven Herden ein, welche dann in der T1-Sequenz hell leuchten.
-

▶ **Metaanalyse:**

Eine Metaanalyse ist eine systematische Übersichtsarbeit. Sie versucht, nach transparenten Kriterien alle Daten zu einer Therapie oder Diagnosemaßnahme aus verschiedenen Studien zusammenzufassen. Im besten Fall kann auch eine rechnerische Zusammenfassung zu den verschiedenen Ergebnissen (Nutzen und Nebenwirkungen) erfolgen. Der höchste wissenschaftliche Wirksamkeitsnachweis einer Therapie sind mehrere hochwertige randomisierte kontrollierte Studien*, die in einer Metaanalyse einen klaren Nutzen zeigen.

N ▶ NEDA – no evidence of disease activity:

NEDA kann als Therapieziel herangezogen werden. Es heißt Freiheit von Krankheitsaktivität, d. h. keine Schübe, keine Zunahme der Behinderung*, keine neuen oder vergrößerten T2-Herde und keine Kontrastmittelanreicherungen*. Dadurch misst NEDA alles, was man an Krankheitsaktivität bei MS bestimmen kann. Da aber vor allem die T2-Herde im Verlauf mehr werden, auch unter allen Therapien, bestimmt der MRT-Befund* maßgeblich, ob NEDA erreicht wird. NEDA zu erreichen ist sehr schwierig. Und ob das Vorliegen von NEDA über 1 – 2 Jahre eine Stabilität in der Zukunft voraussagen kann, ist unklar.

In der TEMSO-Zulassungsstudie* wurde NEDA bei Placebo bei 14,3 % und bei Teriflunomid (14 mg) bei 28,1 % der Patienten erreicht (Monat 6 bis Jahr 2).

R ▶ Randomisierte kontrollierte Studie:

Randomisierte kontrollierte Studien bieten die beste Möglichkeit für die Überprüfung des Nutzens und Schadens eines Medikaments. Deshalb müssen alle Zulassungsstudien* nach dieser Methode durchgeführt werden. Patienten werden dabei zufällig mindestens 2 Gruppen zugeteilt, von denen eine Gruppe ein Scheinmedikament (= Placebo) oder ein anderes MS-Medikament, die andere das echte bzw. zu

testende Medikament erhält. Nur im Vergleich mit einer Placebo-Gruppe oder einem anderen MS-Medikament kann die wahre Wirkung eines Medikaments bestimmt werden.

► **Risikoreduktion, absolute und relative:**

Diese beiden Kennzahlen sind nicht ganz einfach zu verstehen, aber für die Bewertung von Studienergebnissen wichtig. Dabei erscheint die relative Risikoreduktion meist deutlich höher als die absolute und wird bevorzugt eingesetzt, um Patienten und Ärzte von Medikamenten zu überzeugen. Beide beschreiben aber den gleichen Sachverhalt.

Die absolute Risikoreduktion (ARR) gibt an, wie viele Patienten einen tatsächlichen Nutzen von der Therapie haben. Hierbei werden alle Studienteilnehmer in die Berechnung einbezogen, ob mit Ereignis (z. B. Schub) oder ohne Ereignis (z. B. schubfreie Patienten). Wenn zum Beispiel 5 von 100 Patienten in der Kontrollgruppe (z. B. Placebo) Schübe haben, aber unter einem Medikament nur 4 von 100, dann ist die absolute Risikoreduktion bzw. der absolute Nutzen $5 - 4$ von 100, also 1 von 100 (1 %).

Die relative Risikoreduktion (RRR) gibt den Nutzen von Studienteilnehmern mit einer Therapie, bei denen das untersuchte Ereignis (z. B. Schübe) auftrat, im Vergleich zur Kontrollgruppe (z. B. Placebo) an. Zum Beispiel haben 5 von 100 Patienten in der Kontrollgruppe Schübe, aber unter einem Medikament nur 4 von 100. Dann entspricht die relative Risikoreduktion der Differenz, also $5 - 4 = 1$, aber nicht bezogen auf 100, sondern auf die 5 Patienten mit Schüben in der Kontrollgruppe. Damit ist die relative Risikoreduktion bzw. der relative Nutzen 1 von 5, oder auf 100 umgerechnet: 20 von 100, also 20 %.

Auf das Verhältnis kommt es an: Je seltener bestimmte Ereignisse auftreten und dann durch eine Therapie noch seltener werden, desto höher wird die RRR. Wären zum Beispiel in der Placebo-Gruppe nur 2 von 100 Patienten, die eine Zunahme der Behinderung* haben und in einer Therapiegruppe dann nur noch 1 von 100 Patienten mit Behinderungszunahme, dann wäre die absolute Risikoreduktion 1, die relative aber 50 %. Noch deutlicher wird das, wenn Ereignisse noch seltener sind: Bei 2 von 10.000 Patienten mit Behinderungszunahme gegenüber 1 von 10.000 ist die ARR 0,01, die RR bleibt 50 %. Deshalb ist die alleinige Angabe der RRR irreführend.

Was nützt mir das als Patient? Wenn in einer Studie nur sehr selten Ereignisse auftreten, die dann aber von einem Medikament verhindert werden können, ist die relative Risikoreduktion groß. Das gilt für die Schubratenreduktion in neuen MS-Studien. Die absolute Risikoreduktion wird dann aber immer kleiner.

Nur beide Zahlen zusammen liefern ein realistisches Bild über die Wirkung. Pharmafirmen werben oft mit der Angabe der relativen Risikoreduktion.

S ▶ Sepsis:

Schwere oder sogar lebensbedrohliche Blutvergiftung, bei der in der Regel verschiedene Organe schwer in ihrer Funktion gestört werden.

▶ Sicherheitsabstände:

Bei Patienten, die bereits eine Therapie erhalten haben, die das Immunsystem beeinflusst oder hemmt, müssen Sicherheitsabstände vor Umstellung auf Teriflunomid eingehalten werden. Diese richten sich nach der Wirkdauer der Medikamente. Die Wartezeit beträgt nach der Behandlung mit ...

- ▶ Fingolimod mindestens 4 Wochen.

- ▶ Natalizumab und Daclizumab mindestens 6 – 8 Wochen.

- ▶ Azathioprin, Ciclosporin A, Cyclophosphamid, Methotrexat und Mitoxantron mindestens 3 Monate.

- ▶ Cladribin mindestens 6 Monate.

- ▶ Alemtuzumab, Ocrelizumab und Rituximab mindestens 6 – 12 Monate.

Bei der vorherigen Verwendung von Interferonen, Glatirameracetat oder Dimethylfumarat müssen, solange sich etwaige Blutbildveränderungen normalisiert haben, keine Sicherheitsabstände eingehalten werden.

▶ **Signifikant:**

Der Begriff bedeutet, dass mit statistischen Rechenmethoden überprüft wurde, ob ein Effekt zufällig ist oder nicht. Signifikante Ergebnisse beruhen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf einem Zufall.

T ▶ **T2-Läsion:** s. MRT bei MS

▶ **Therapieeffekte:**

Wie groß sind die Therapieeffekte bei MS im Vergleich zu anderen Therapien? Ein solcher Vergleich ist schwierig, weil Krankheiten und Therapien, Wirkungen und Nebenwirkungen nur sehr begrenzt vergleichbar sind. Wenn durch eine Therapie bei einer Krankheit bei 100 Behandelten 2 Todesfälle verhindert werden, ist das sicher anders zu bewerten, als wenn von 100 behandelten MS-Patienten 2 schubfrei bleiben. Auch müssen die Art und die Häufigkeit von Nebenwirkungen mit betrachtet werden. Im Folgenden sind einige Beispiele aufgeführt, die einen Anhalt dafür geben, wie groß Therapieeffekte bei verschiedenen Erkrankungen sind. Zwei Beispiele:

Morbus Crohn: Morbus Crohn ist eine entzündliche Darmerkrankung, die ähnlich wie die MS in Schüben verläuft. Eine Immuntherapie* mit Azathioprin wird zur Verhinderung von Schüben bei Morbus Crohn-Patienten ohne aktuelle Krankheitsaktivität angewendet. Hier haben 14 von 100 Patienten einen Nutzen von der Therapie, da bei ihnen über 1 Jahr keine Schübe aufgetreten sind.

Herzinfarkt: Eine große Studie zur Gabe von Blutfettsenkern (Statinen) zeigte, dass durch die Therapie bei weniger als 1 von 100 (0,6 auf 100) behandelten Patienten über einen Zeitraum von 3 Jahren ein Tod durch Herzinfarkt verhindert wurde.

W ▶ Wechselwirkungen:

Teriflunomid wird über Enzyme* abgebaut, die auch für die Entfernung anderer Medikamente und Hormone aus dem Körper von relevanter Bedeutung sind. Daher kann es passieren, dass sich die Verstoffwechselung der Medikamente gegenseitig beeinflusst. D.h., der Organismus (v.a. die Leber) ist mit den vielen verschiedenen Präparaten überfordert und baut einige Substanzen schneller oder langsamer ab als andere.

Wenn Sie neben Teriflunomid noch andere Medikamente einnehmen, sprechen Sie Ihren Arzt bitte auf dieses Thema an und fragen ihn, ob Wechselwirkungen zwischen Ihren Präparaten zu erwarten sind.

Z ▶ Zulassungsstudien TEMSO und TOWER:

In TEMSO und TOWER wurden jeweils 2 unterschiedliche Teriflunomid-Dosierungen (7 mg oder 14 mg) mit Placebo verglichen. Dabei wurden die Teilnehmer zufällig einer der 3 Gruppen zugeteilt.

Insgesamt zeigten beide Studien eine signifikant* größere Wirksamkeit gegenüber einer Placebo-Gabe. Die niedrigere Dosis (7 mg) war weniger wirksam in Bezug auf die Verhinderung von Behinderungen*. Wir stellen in dieser Broschüre nur die Ergebnisse der höheren Dosierung (14 mg) vor, die auch in der EU zugelassen ist. Da die Studienergebnisse der beiden Studien sehr ähnlich waren, entstammen die hier aufgeführten Daten aus einer zusammenfassenden Analyse.

Es gab noch eine weitere Studie (TENERE), bei der Teriflunomid mit Interferon-beta 1a (Rebif® 44 µg) verglichen wurde. Aufgrund des Studiendesigns (z. B. kurze Dauer) ist die Aussagekraft der Studie jedoch beschränkt. Teriflunomid scheint in der Wirksamkeit auf Schübe über 1 Jahr vergleichbar mit Rebif® zu sein.

Weitere Informationen

1. Website des **Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)**
www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

2. Website der **Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e.V.**
www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/was-ist-ms

3. **DGN-Leitlinie zur MS**
www.dgn.org/leitlinien

4. **DECIMS-Wiki:**
Informationsplattform zu allen MS-Medikamenten
des KKNMS-Projektes DECIMS (**DE**cision **CO**aching **I**n **MS**)
<http://wiki2.kkn-ms.de/index.php/log-in>
(Zugänglich nach Beantragung von Logindaten)

Schlüsselpublikationen

- ▶ TEMSO: O'Connor P et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14):1293-303.
[Zulassungsstudie mit 2 Dosierungen Teriflunomid und Placebo als Vergleich.](#)

- ▶ TOWER: Confavreux C et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014 Mar;13(3):247-56.
[Zulassungsstudie mit 2 Dosierungen Teriflunomid und Placebo als Vergleich.](#)

- ▶ TENERE: Vermersch P et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler.* 2014 May;20(6):705-16.
Zulassungsstudie mit 2 Dosierungen Teriflunomid und Interferon-beta 1a als Vergleich.

- ▶ TOPIC: Miller AE et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014 Oct;13(10):977-86.
Studie mit 2 Dosierungen Teriflunomid bei klinisch isoliertem Syndrom / Erstmanifestation.

- ▶ Kieseier, BC, Benamor M. Pregnancy Outcomes Following Maternal and Paternal Exposure to Teriflunomide During Treatment for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurol Ther.* (2014)3:133-38.
Bericht über die in klinischen Studien dokumentierte Schwangerschaftskohorte mit Teriflunomid-Exposition.

- ▶ European Medicines Agency. Aubagio: EPAR – Product Information. 6.9.2013, zuletzt aktualisiert am 13.12.2017 (abgerufen am 29.03.2018).
Produktinformation mit Metaanalyse der europäischen Zulassungsbehörden.

- ▶ Backhus I, Rahn A, Begemann S, Heesen C. Metanalyse der Zulassungsstudien TOWER und TEMSO 2018 (Daten auf Anfrage verfügbar).

Kleiner Entscheidungsleitfaden

Diese Broschüre stellt nur eine der vielen möglichen Immuntherapien* bei MS vor. Alle weiteren zugelassenen Medikamente finden Sie in der Übersicht auf der nächsten Seite. Alle Medikamente können MS weder heilen noch sicher zum Stillstand bringen. Die Entscheidung ob, wann und mit welchem Medikament eine Therapie begonnen wird, muss deshalb sehr individuell getroffen werden. Der Nutzen kann dabei am besten für Patienten abgeschätzt werden, die den Patienten in den jeweiligen Medikamentenstudien ähneln, also ähnliche Krankheitsdauer, Krankheitsaktivität und Behinderung* haben.

Vier Schlüsselfragen sollten Sie bei der Entscheidung immer im Hinterkopf haben:

- ▶ Welche Therapieoptionen stehen zur Auswahl?

- ▶ Was ist der mögliche Nutzen und Schaden der Therapieoptionen?

- ▶ Wie wahrscheinlich sind Nutzen und Schaden der Therapieoptionen?

- ▶ Was passiert, wenn ich nichts tue?

Diese Fragen sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, um gemeinsam eine Therapieentscheidung zu treffen.

Die Entscheidung hängt aber auch von vielen anderen Aspekten ab, wie:

- ▶ Habe ich eine gesicherte MS-Diagnose?

- ▶ Wie sieht meine persönliche Prognose aus?

- ▶ Wieviel Angst macht mir die MS?

- ▶ Wieviel Angst machen mir Nebenwirkungen?

- ▶ Wie sehr belastet es mich, durch die Therapie und Überwachung regelmäßig an die MS erinnert zu werden?

- ▶ Was erwarte ich und woran erkenne ich, dass die Therapie wirkt?

- ▶ Wer hilft mir bei der Entscheidung?

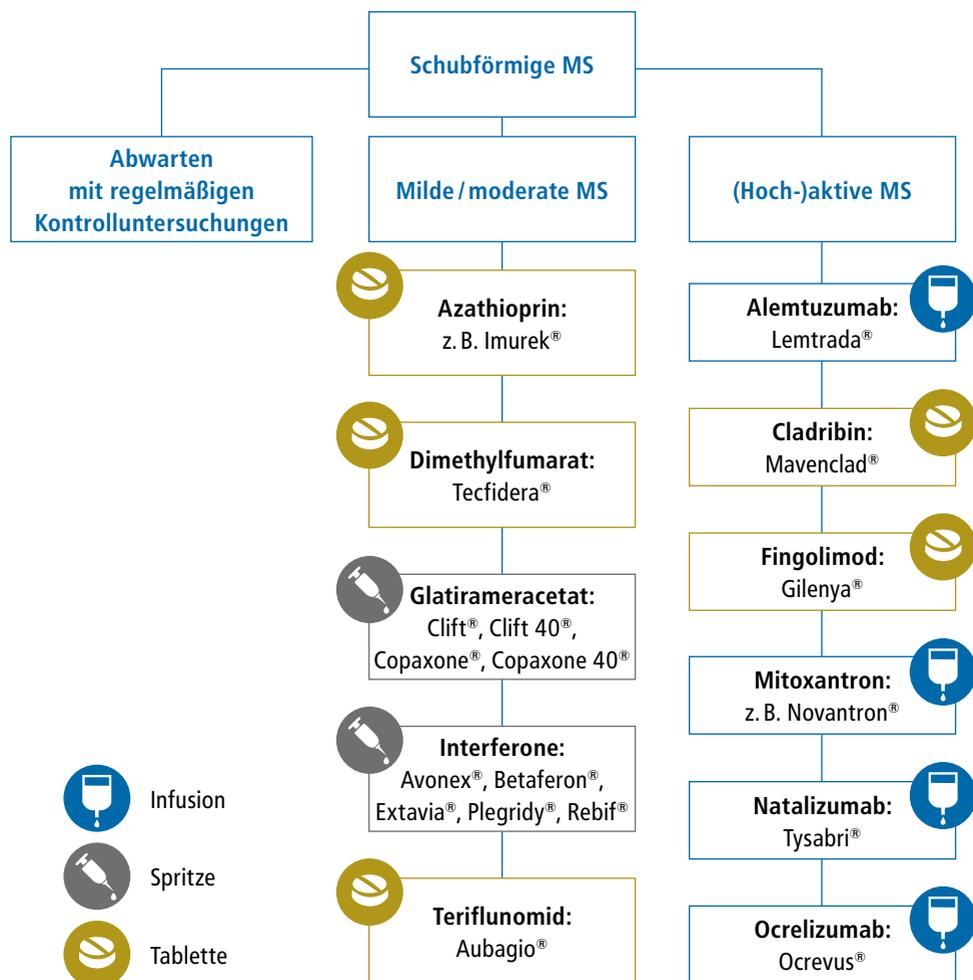
- ▶ Wie setze ich die Therapie praktisch um (Rezept, Lagerung, Einnahme, Reisen, Kontrolluntersuchungen)?

- ▶ Was kann ich tun, außer Medikamente zu nehmen?

Wichtig ist:

Nehmen Sie sich Zeit für die Entscheidung und überlegen Sie, welche Informationsquellen und welche Personen Ihnen helfen könnten!

Managementmöglichkeiten der schubförmigen Multiplen Sklerose



Die Unterteilung in Medikamente für milde und hochaktive MS folgt dem Konzept der Therapieleitlinie von 2014. Wissenschaftlich geprüft sind die Substanzen nicht nach dieser Unterteilung. Über Definition, was mild und was hoch aktiv ist, besteht darüber hinaus keine Einigkeit. Dennoch hilft die Unterteilung für die Übersicht. Die Medikamente sind in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt, das heißt, es ist keine Rangliste in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit.

Faktenbox

Teriflunomid zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose

Teriflunomid (Aubagio®) ist eine Tablette, die 2013 zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose (MS) zugelassen wurde. Teriflunomid wird 1 x täglich in einer Dosis von 14 mg unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Die Wirkung von Teriflunomid auf die MS wurde in 2 Studien (TEMPO und TOWER) mit insgesamt 2.257 Patienten über 2 Jahre untersucht.

Stellen Sie sich 2 Gruppen mit jeweils 100 Personen mit einer schubförmigen MS vor:

- ▶ Eine Gruppe hat 2 Jahre lang 1 x täglich eine Tablette Teriflunomid (Aubagio®) mit 14 mg eingenommen.
- ▶ Die andere Gruppe hat 2 Jahre lang täglich ein Placebo eingenommen.

Wie viele Personen hatten:

Nutzen	Placebo	Teriflunomid
Zunahme der Behinderung*	23 von 100	18 von 100
mindestens einen Schub	54 von 100	43 von 100
Nebenwirkungen	Placebo	Teriflunomid
Nebenwirkungen	85 von 100	88 von 100 ¹
Studienabbruch aufgrund Nebenwirkungen	7 von 100	13 von 100
Leberwerterhöhung	37 von 100	56 von 100
verringerte Haardichte	4 von 100	13 von 100
Durchfall	8 von 100	14 von 100
Übelkeit	8 von 100	12 von 100

Hinweis: Signifikant häufigere Nebenwirkungen bei Gabe von Teriflunomid, die nur in einer Studie berichtet wurden: Erniedrigung der Leukozyten und Lymphozyten sowie erhöhter Blutdruck (TOWER-Studie), Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (TEMPO-Studie).

Was gilt es zu beachten? Leberwertkontrollen alle 2 Wochen, ab Monat 6 alle 2 Monate mit Blutbild. „Auswaschen“ bei Absetzen.

¹ Nicht signifikanter Unterschied.



Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose e. V.

Einsteinstraße 1 | 81675 München

Telefon +49 89 4140-4628

E-Mail info@kkn-ms.de

www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V.

Krausenstraße 50 | 30171 Hannover

Telefon +49 511 9 68 34-0

E-Mail dmsg@dmsg.de

www.dmsg.de